

A légzőrendszer védelmi mechanizmusai

Dr. Nagy Béla

DOTÉ Gyermekgyógyászati Klinika, Debrecen

A légzőrendszer a külvilág felé egyik leginkább nyitott szervrendszerünk. A légzéssel ugyanis nagy mennyiségű korpuszculált idegen anyag, kórokozók, allergének, a levegőt szennyező anyagok jutnak a légutakba és a tüdőbe (1). Az orr és a garat anatómiai felépítése, a hörgők dichotomikus oszlásai, a légutak növekvő össz-keresztmetszete és az ennek következtében lassuló légáramlás a belélegzett korpuszculált idegen anyag mielőbbi kiülepedését eredményezik a bronchoalveoláris felszínre, az azt borító folyadék rétegbe. A részecskék nagyságuktól függően a hörgőrendszer különböző szakaszain tapadnak ki: a 0,5-1,0 μm átmérőjű partikulumok elérhetik az alveolusokat is, míg a 17-56 μm nagyságú növényi pollenek döntően az orrban és a garatban kerülnek a felszíni folyadékba (2). Az esetek nagy részében azonban az aerofiltráció nem érvényesül ilyen egyszerűen. Az iparilag szennyezett területeken ugyanis elsősorban nehézfémek (higany, kadmium, ólom, stb.) és kőolajszármazékok parányi, 5 μm -nél kisebb átmérőjű aggregátumai tapadnak meg a pollenek felszínén, amelyek alterálhatják az allergént (3). A Dactylis glomerulata pollenjével kapcsolatosan bizonyosodott be, hogy ezek a felszíni partikulumok vizes fázisukban proteineket szabadítanak fel a pollenekből. Az így keletkező szubmikroszkópos részecskék, megtartva antigenitásukat, a mélyebb légutakba juthatnak. A szennyező anyagok ezen túlmenően a felszíni struktúrák károsításával is elősegítik a szenibilizálódást (4).

A bronchoalveoláris folyadék a vér plazmából transudálódik az alveolusokba, majd lassú mozgásban a bronchiolusok és az egyre nagyobb hörgők irányába, mennyisége jelentősen megnő. Mozgását kezdetben a nyomásviszonyok, valamint az alveoláris surfactant maradványai segítik, a hörgők területén pedig a csillószőrös aktivitás hajtja a folyadékot az oropharynx irányába. A légutak ezen öntisztulása, az ún. „mucociliáris clearance” az idegen anyagok eltávolításában igen hatékony, amit a köhögés is támogat.

Ezzel a mechanikai védelemmel szoros kapcsolatban immunológiai védelmi tényezők is érvényesülnek. A bronchoalveoláris felszíni folyadék ugyanis számos plazma eredetű aspecifikus és specifikus protektív anyagot tartalmaz, mint pl. a lysozym, a lactoferrin, a fibronectin, komplement faktorok, immunglobulinok, cytokinek, chemotaxinok, stb.

A hörgőkben a mirigyek váladékával és nagy mennyiségű sejtoros IgA (S-IgA) ellenanyaggal kiegészülve a lassan áramló folyadék egyre vastagabb rétegben fedi a légúti hámot (5). Itt két fázisa különül el, a lumen felé tekintő, tapadós, nem folytonos gél és a csillók által mozgatott szol fázisra. Utóbbiban immunkompetens sejtek, macrophagok, lymphocyták, eosinophil és neutrophil granulocyták, mastocyták és epithel sejtek találhatók (6). A folyadék összetétele állandóan változik, az alveolusok és a bronchiolusok területén pl. az IgG, a bronchusokban pedig az S-IgA a domináns immunglobulin. Ez a bronchoalveoláris folyadék réteg az immunológiai és allergológiai történések egyik legfontosabb színtere a légutakban és a tüdőben. Összetétele, alkotó elemei bronchoalveoláris mosással élő emberben is vizsgálhatók, amelynek eredményei megsokszorozták ismereteinket mind az egészséges, mind a kóros folyamatokban.

Az allergének felvétele és prezentálása a specifikus ellenanyag termelés számára már a légutakban megkezdődik a hámsejtek között elhelyezkedő intraepitheliális dendritikus sejtek révén. Ezek a csontvelői eredetű, különleges sejtek megkötik, de nem phagocytálják az idegen anyagot, majd a lymphoid rendszerhez szállítják az antigént és nyolcszor hatékonyabban prezentálják a T lymphocyták számára, mint az alveoláris macrophagok (2). A légúti antigén felismerésében mintegy 80%-ban a dendritikus sejtek vesznek részt. Megújulásuk, újraképződésük igen intenzív: 2 nap a hörgőkben, 7 nap a tüdőben, ugyanakkor 3 nap a bélben és több mint 25 nap a bőrben. Számuk antigén hatásra már két óra múlva két és félszeresre növekszik.

A garat és a hörgők nyálkahártyájában, közvetlenül a hám alatt a hörgőkhöz kapcsolt lymphaticus (NALT, illetve BALT) rendszerhez tartozó sejt agglomerátumokban termelődik nemcsak a légúti nyálkahártya védelmének legfontosabb eleme, a specifikus szekretoros IgA, hanem az azonnali allergiás reakciót mediáló specifikus IgE is (7). Az immunológiai információt az említett dendritikus sejteken kívül alveoláris macrophagok és lymphocyták közvetítik, utóbbiak más szervek, pl. a bél nyálkahártya nyirokrendszere felől, de a légutakban kialakuló szenzibilizáltság információja is eljut a lymphaticus rendszer más részeihez. Az antigén, allergén prezentáció helyén alacsony IFN- γ szint mellett keletkező magas IL-4 koncentráció a Th2 típusú lymphocyták differenciálódását és proliferációját segíti elő. Ezek a sejtek nagy mennyiségű IgE termelésre képesek genetikailag determinált atópiás egyéneknél.

A képződő specifikus IgA a hámsejtek aktív transzportja révén jut a felszíni folyadékba, mint secretoros dimér molekula. Bár szerkezeti felépítése, az ún. „secretoros szakasz” bizonyos védelmet kölcsönöz a hasító enzimek hatásával szemben, az idültlen gyulladt és sérült nyálkahártyát tartósan kolonizáló gennykeltő baktériumok (*H. influenzae*, *S. pyogenes*, *S. aureus*) enzimeit azonban nagy fokban inaktíválhatják. Ezáltal jelentősen csökkenhet, illetve megszűnhet a potenciális antigéneket és allergéneket a nyálkahártyától távoltartó és elimináló felületi aktivitás, továbbá a nemcsak a légúti váladékban, hanem a fertőzött epithel sejtekben is érvényesülő vírus neutralizáló és opszonizáló effektus (8). A secretoros IgA ugyanis komplexek képzésével megakadályozza az antigének és az allergének adszorpcióját és ezek a komplexek - szemben az IgG tartalmú immunkomplexekkel - nem aktiválják a komplement rendszert és a következményes gyulladási reakciót (9).

Azokat az inhalált partikulumokat, amelyek bejutnak az alveolusokba az alveoláris macrophagok phagocytálják. Ezek a csontvelői eredetű phagocyták a vér útján, mint monocyták kerülnek a tüdő interstitiumába és mintegy 2-5 napos vándorlás eredményeképpen, mint nyugvó, secretoros funkcióiban nagy fokban megváltozott, szöveti macrophagok tapadnak az alveolus belső felszínéhez. Bár phagocytosisuk kevésbé intenzív, mint a neutrophil granulocytáké, minden idegen anyagot bekebeleznek, degradálnak és az antigéneket felületükön prezentálják a specifikus ellenanyag termelés számára. A macrophagok döntő többsége cytoplazmájában a partikulumokkal, illetve azok maradványaival mintegy „kiúszik” a bronchoalveoláris folyadékban a légutakból és elpusztul, ezzel szemben mintegy 10%-uk a nyirokutak felé vándorol.

A phagocytosis során a macrophagok aktiválódnak, felszíni receptoraik száma megnő és számos mediátor anyagot, valamint cytokint választanak ki környezetükbe (10). Chemotaktikus anyagaik (leukotrien B₄, C_{5a}, thrombocytá aktiváló faktor, TNF, stb.) hatására az intenzívebb bekebelező- és ölképességgel rendelkező neutrophil és

eosinophil granulocytaák vándorolnak a tüdő interstitiumába, majd a bronchoalveoláris felszínre. A TNF- α és az IL-1 β szöveti gyulladást, T lymphocytá differenciálódást és következményes IL-2 termelődést indukál. Az aktivált T sejtek további sejt differenciálódást és proliferációt eredményező citokineket termelnek (IL-2, IL-4 - T lymphocytá; IL-3, -4, -5, -6, -7 - B lymphocytá; IL-3, -4, -5, -6, GM-CSF - minden granulocytá). Az IL-5 eosinophiliát, az IL-3 a mastocyták felszaporodását okozza. Ezek a gyulladásos effektor sejtek saját citokinjeikkel és toxikus anyagaikkal tovább fokozzák, illetve kiterjesztik a lobos reakciót (11).

A sejtek mozgását, az érendothelen és a légúti hámon való átjutásukat a citokinek hatására keletkező adhéziós molekulák teszik lehetővé (12). A gyulladásos fókusz megközelítő sejtek először laza, reverzibilis kapcsolatba lépnek a felszíni képződményekkel, mozgásuk lelassul, „görögnek” (E selectin expresszió). Ezt követően a leukocytá integrálnak és az endothel adhéziós molekulái (ICAM-1, VCAM-1) szorosan kapcsolódnak, majd a cytoskeleton átrendeződésével a sejt az endothelen át a tüdőszövetbe jut. Az endothel adhéziós struktúrái IL-1 β és TNF- α indukciójára képződnek, de sokkal inkább az eosinophilek mozgását segítik, mint a neutrophilekét (13). Hasonló változások a légúti hámsejteken is kimutathatók. A T helper lymphocyták (Th2) IL-4 és IL-13 citokin elválasztásával indukálják az endothel sejteket. Az eosinophileket aktiváló citokinek, az IL-5, az IL-3, valamint az endothel eredetű GM-CSF és eotaxin tovább fokozzák a sejtakkumulációt. A gyulladásos sejtmozgások megismerése egyúttal azt is meggyőzően bizonyította, hogy az érendothel és a légúti hám nemcsak elválasztó, barrier funkciót tölt be, hanem chemokinek termelésével aktív szerepet játszanak az effektor sejtek vándorlásában és lokalizálásában a gyulladás helyén (13).

A gyulladás tartós fennállása kifejezett szöveti károsodáshoz vezet, funkcionálisan irreverzibilis légúti szűkület és fokozott kontraktibilitás alakulhat ki. Elpusztulhatnak a légúti hámsejtek és az elasztikus rostok, a submucosa-ban kollagén szaporodik fel, növekszik a hörgők izomtömege és a nyálkatermelő sejtek hypertrophizálnak. A macrophag eredetű fibronectin, laminin a sérült felszíni struktúrákhoz kötődve intercelluláris mátrixot képeznek a migráló sejteknek és a regenerálódó szöveteknek. A (myo)fibroblastok megjelenése fokozza a subepitheliális kollagén lerakódással is együtt járó, az utóbbi években „remodeling”-nek nevezett szöveti újraképződést, egyben a hegesedést is (15). Ennek megelőzését, elkerülését célozza minden terápiás ténykedésünk az atópiás alkat kialakulását fékező tartós nőtej táplálás javaslatától a korai inhalációs steroid kezelés ajánlásáig (16).

A kórokozók kimutatásának lehetőségei

A légzőszervi kórokozók nagy részben a bronchoalveoláris folyadékból, illetve a felszínt borító váladékból mutathatók ki. Az orr és a torok váladékának, a sinus vagy a mellkas punktátumának vizsgálata még helyes mintavételi technika esetén sem mindig a valódi kórokozót azonosítja. Az alsó légúti fertőzések kórokozóit csak 30-40%-ban diagnosztizálhatjuk a torokváladék tenyésztésével. A tracheális váladék (intubált és lélegeztetett beteg esetében) tenyésztése kb. 70%-ban vezethet a pneumónia kóroki diagnózishoz, míg hörgőkefés mintavétel és bronchoalveoláris mosás az esetek 80-100%-ában. Cytopeniás vagy immunosupprimált beteg gyorsan kifejlődő pneumóniájának kezelésében a tapasztalati alapon és azonnal kezdett antibiotikum adás a legeredményesebb.

Irodalom

1. Wickman M., Bylin G., Lindfors A., Strand V.: Allergen exposure and pollutants of the indoor and outdoor environment - interaction in allergic disease. In: Oehling AK., Huerta Lopez JG.(eds.): *Progress in allergy and clinical immunology* (pp. 150-152), Hofgreffe and Huber Publishers, Seattle, Toronto, Bern, Göttingen, 1997.
2. Holgate ST, Church MK: *Allergy*. Gower Medical Publishing, (pp.1-4), London, New York, 1993.
3. Behrendt H., Friedrichs KH., Kainka-Stänicke E., Darsow U., Becker WM., Tomingas R.: Allergens and pollutants in the air-a complex interaction. In: Ring J., Przybilla (eds.): *New trends in allergy III*. (pp 467-469), Springer, Berlin, Heidelberg, 1991.
4. Behrendt H., Becker WM., Friedrichs KH., Darsow U., Tomingas R.: Interaction between aeroallergens and airborne particulate matter. *Int Arch Allergy Immunol.* 99, 425, 1992.
5. Mestecky J, Russell MW, Kilian M: The potential role of IgA-mediated mucosal immunity in the prevention of hypersensitivity reactions in the respiratory tract. In: Ed.: S.G.O. Johansson: *Progress in Allergy and Clinical Immunology*, (pp.:45-49), Seattle, Toronto, Bern, Göttingen, 1994.
6. Casolaro V., Galeone D., Giacummo A., Sanduzzi A., Melillo G., Marone G.: Human basophil/mast cell releasability. V. Functional comparisons of cells obtained from peripheral blood, lung parenchyma and bronchoalveolar lavage in asthmatics. *Am Rev Respir Dis.* 139, 1375-1382, 1989.
7. Brandtzaeg P.: Overview of the mucosal immune system. *Current Topics Microbiol. Immunol.* 146, 13, 1989.
8. Sorensen CH., Kilian M.: Bacterium-induced cleavage of IgA in nasopharyngeal secretions from atopic children. *Acta Path. Microbiol. Immunol. Scand. Section C.* 92,58, 1984.
9. Kilian M, Russell MW: Function of mucosal immunoglobulins. In: Ogra PL, Mestecky J, Lamm ME, Strober W, McGhee JR, Bienenstock (Eds) *Handbook of Mucosal Immunology*. 1994, Academic Press, San Diego, p.:127.
10. McMenamin C, Holt PG: The natural immune response to inhaled soluble protein antigens involves major histocompatibility complex (MHC) class I-restricted CD8⁺ T cell-mediated but MHC class II-restricted CD4⁺ T cell-dependent immune deviation resulting in selective suppression of IgE production. *J Exp Med* 178, 889, 1993.

11. Walker C, Bode E, Boer R, Hansel TT, Blaser K, Virchow JC: Allergic and non-allergic asthmatics have distinct patterns of T-cell activation and cytokine production in peripheral blood and bronchoalveolar lavage. *Am Rev Respir Dis* 146, 109-115, 1992.
12. Wegner CD, Gundel RH, Reilly P, Haynes N, Letts LG, Rothlein R: Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in the pathogenesis of asthma. *Science* 456, 549, 1990.
13. Walsh GM, Mermoud J, Hartnell A, Kay AB, Wardlaw AJ: Human eosinophil, but not neutrophil, adherence to IL-1-stimulated human umbilical vascular endothelial cells in $\alpha 4\beta 1$ (very late antigen-4) dependent. *J Immunol* 146, 3419, 1991.
14. Stellato C, Collins P, Ponath PD, Soler D, Newman W, LA Rosa G, Li H, White J, Schwiebert LM, Bickel C, Liu M, Bochner BS, Williams T, Schleimer RP: Production of the Novel C-C Chemokine MCP-4 by Airway Cells and Comparison of Its Biological Activity to Other C-C Chemokines. *J Clin Invest* 99, 926, 1997.
15. Roche WR, Beasley R, Williams JH, Holgate ST: Subepithelial fibrosis in the bronchi of asthmatics. *Lancet* 1:520, 1989.
16. Barnes PJ.: A new approach to the treatment of asthma. *N. Engl. J. Med.* 321,1517-1527,1989.